

АТФ-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ КАЛИЕВЫЕ КАНАЛЫ - СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩАЯ СИСТЕМА СЕРДЦА

Солодков А.П., Лазуко С.С.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет», Беларусь*

Эмоциональный стресс проявляется широким спектром висцеральных и метаболических изменений. Длительное и интенсивное эмоциональное или физическое напряжение – это наиболее распространенная причина нарушения коронарного кровообращения, что может обуславливать возникновение артериальной гипертензии, ишемии и инфаркта миокарда. Важную роль в механизмах нарушения локального кровотока и тонуса сосудов сердца играет дисфункция эндотелия и, возможно, гладкомышечных клеток, в частности, нарушение функций их калиевых каналов. Ранее нами было показано, что, при 6-ти часовом иммобилизационном стрессе снижается функциональная активность K_{ATP} -каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов [2].

Уникальными, чувствительными к изменению метаболизма и широко представленными в разнообразных тканях структурами являются K_{ATP} -каналы, которые, по-видимому, могут рассматриваться как потенциальные кандидаты на роль стресс-лимитирующей системы сосудистой стенки и мышцы сердца, мощность которой возрастает во время адаптации [1].

Целью исследования было выяснить влияние блокатора K_{ATP} -каналов глибенкламида на возможность создания защитного эффекта адаптации к коротким стрессорным воздействиям, а также использовать предварительное введения активатора K_{ATP} -каналов пинацидила для профилактики постстрессорных изменений коронарного кровотока и сократительной функции миокарда.

Материал методы исследования. Опыты были проведены на изолированных сердцах 51 крысы – самке, в полость левого желудочка которых вводили латексный баллончик (для определения развиваемого внутрижелудочкового давления), соединенный с электроманометром. Каждый эксперимент состоял из двух этапов. На первом этапе сердце перфузировали раствором Кребса - Хензелейта, на втором – этим же раствором, но с добавлением глибенкламида (10 мкМ). В ходе эксперимента перфузионное давление ступенчато повышали от 40 до 120 мм рт. ст. с шагом в 20 мм рт. ст. (коронарная ауторегуляция).

Адаптацию к коротким стрессорным воздействиям проводили по следующей схеме: крысу, помещенную в пластиковый пенал, погружали в

воду температурой 22-23° С в первый день на 5 минут, во второй на 10 минут, в третий на 15. После двухдневного перерыва процедуру повторяли вновь по той же схеме. Затем через сутки животных брали в эксперимент. Стресс вызывали фиксацией крыс на спине в течение 6 часов. Цифровой материал обработали общепринятыми методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента и программы "Statistica 6.0".

Все животные были разделены на 6 групп: 1-ую – контрольную (n=9); 2-ую составили животные, перенесшие 6-часовой иммобилизационный стресс (n=9); 3-ью – животные, которым в течение 3-х дней вводили пинацидил (n=8); в 4-ую группу вошли животные, которых подвергали иммобилизационному стрессу после предварительного введения пинацидила (n=9); 5-ую – адаптированные и подвергнутые 6-часовой иммобилизации крысы, которым одновременно с сеансами адаптации вводили растворитель диметилсульфоксид (DMSO) (n=9); 6-ую – перенесшие иммобилизационный стресс после предварительной адаптации, воссозданной на фоне внутрибрюшинного введения глибенкламида (n=7).

Глибенкламид в дозе 10мг/кг начинали вводить внутрибрюшинно за сутки до первого сеанса адаптации и продолжали на протяжении всех 8 дней ее создания. В отдельной группе крыс пинацидил (0,3 мкг/кг внутрибрюшинно) вводили в течение 3-4-х дней до стресса. Через сутки после последней инъекции воспроизводили 6-часовой иммобилизационный стресс. Статистическую обработку полученных экспериментальных результатов проводили при помощи программного обеспечения Statistica 6.0 с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследований и их обсуждение. В изолированных сердцах крыс, которым внутрибрюшинно вводили глибенкламид на протяжении адаптации, иммобилизационный стресс вызывал такое же, как и у неадаптированных животных, увеличение объемной скорости коронарного потока при всех уровнях перфузионного давления в среднем на 40%, уменьшению индекса ауторегуляции на 29-35% по сравнению с контролем. Максимальный гиперемический коронарный поток, определяемый при перфузионном давлении 80 мм рт.ст., увеличивался на 33% по сравнению с контролем, а коронарный расширительный резерв снижался при перфузионном давлении 120 мм рт.ст. на 20% из-за значительного возрастания исходной объемной скорости коронарного потока (при стрессе на 10%, а группе адаптация+стресс с предварительным введением растворителя коронарный расширительный резерв не отличался от контроля). Под влиянием иммобилизации у адаптированных на фоне глибенкламида животных развиваемое внутрижелудочковое давление, как и при стрессе, снижалось в среднем на 13% при всех уровнях перфузионного давления по сравнению с контролем и на 17% с группой «адаптация +стресс+DMSO», а интенсивность перфузии увеличилась в среднем на 41% при перфузионном давлении 40, 80 и 100 мм рт.ст. Следовательно, ингибирование функциональной

активности $K_{ATФ}$ -каналов глибенкламидом нарушает развитие защитного антистрессорного эффекта коротких стрессорных воздействий в коронарных сосудах и миокарде. Введение в коронарное русло изолированного сердца адаптированных и перенесших стресс на фоне блокады $K_{ATФ}$ -каналов крыс глибенкламида сопровождалось снижением объемной скорости коронарного потока в среднем на 29,8% (для сравнения в контроле на 40%) и увеличением индекса ауторегуляции при перфузионном давлении 60, 80 и 120 мм рт.ст. на 45, 22 и 23% соответственно. Под влиянием глибенкламида максимальный гиперемический коронарный поток уменьшался в той же степени, как и после иммобилизационного стресса на 25-23%, что было почти в 2 раза меньше, чем в контроле (на 45-55%, $p < 0,05$). Развиваемое внутрижелудочковое давление снижалось в среднем на 17%, а коронарный расширительный резерв, как и в контроле, не изменялся. Становится очевидным, что блокада $ATФ$ -чувствительных калиевых каналов в течение адаптации животных к коротким стрессорным воздействиям приводила к нарушению формирования процессов адаптации, и у адаптированных животных, перенесших стресс, наблюдались те же изменения, что и при стрессе.

Предварительное 3-х дневное внутрибрюшинное введение пинацидила не сопровождалось изменением объемной скорости коронарного потока, индекса ауторегуляции, максимального гиперемического потока, коронарного расширительного резерва и развиваемого внутрижелудочкового давления. В группе животных, перенесших стресс после предварительного внутрибрюшинного введения пинацидила, объемная скорость коронарного потока, показатели ауторегуляции коронарного потока и развиваемое внутрижелудочковое давление также не отличалась от контроля. Следовательно, предварительное введение пинацидила, не оказывая влияния на показатели коронарной ауторегуляции, в значительной степени ограничивает постстрессорное снижение тонуса сосудов сердца и предупреждает снижение сократительной функции миокарда. Предварительное введение пинацидила в контрольной группе животных сопровождалось тенденцией к увеличению коронароконстрикторного эффекта глибенкламида (на 13%), добавленного в раствор Кребса, что можно оценить как некоторое повышение функциональной активности $K_{ATФ}$ -каналов, связанное с предварительным введением их активатора. Однако сократительная функция миокарда при этом снижалась, как и в контроле, на 36% ($p > 0,05$). Интенсивность перфузии достоверно не изменялась. Перфузия изолированного сердца животных перенесших стресс после предварительного введения пинацидила раствором с глибенкламидом, сопровождалась таким же, как в контроле (на 34-41%) и более значительным, чем после стресса, уменьшением объемной скорости коронарного потока (для сравнения, после стресса объемная скорость

коронарного потока снижалась на 28%, $p < 0,05$). Индекс ауторегуляции увеличивался при перфузионном давлении от 80 до 120 мм рт.ст. на 72, 80, 50% соответственно. В сердцах животных, перенесших стресс после пинацидила, снижение максимального гиперемического потока под влиянием глибенкламида, как и в контроле, составляло 36-41% (для сравнения, при стрессе на 24-28%, $p > 0,05$) и указывало на сохранение функциональной активности K_{ATP} -каналов. В этой группе животных под влиянием глибенкламида развиваемое внутрижелудочковое давление снижалось при всех уровнях перфузионного давления в среднем на 28%, (для сравнения, в контроле на 29%; после стресса на 14%, $p < 0,05$). Следовательно, предварительное введение активатора АТФ-чувствительных калиевых каналов пинацидила сопровождается увеличением функциональной активности данных каналов и, очевидно, предупреждает их постстрессорное повреждение.

Подводя итог, можно заключить, что блокада АТФ-чувствительных калиевых каналов в течение адаптации к коротким стрессорным воздействиям приводит к нарушению формирования ее защитного эффекта. У адаптированных животных, получавших глибенкламид, иммобилизация сопровождалась теми же изменениями тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда, что и у неадаптированных. Эти данные согласуются с работой Kane G. C et. al о том, что физическая тренировка животных, в кардиомиоцитах которых отсутствовали K_{ATP} -каналы, приводила не к развитию адаптации, а к появлению некрозов миокарда, аритмий и внезапной смерти [3]. Таким образом, реализация адаптационного эффекта коротких стрессорных воздействий существенным образом зависит от состояния K_{ATP} -каналов. В то же время, предварительное введение активатора K_{ATP} -каналов пинацидила полностью предупреждает появление постстрессорных нарушений тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда. Кроме того, на основании представленных фактов можно констатировать, что активаторы K_{ATP} -каналов обладают защитным эффектом и могут быть использованы для предупреждения постстрессорных нарушений сократительной функции гладкомышечных клеток коронарных сосудов и кардиомиоцитов.

Вывод:

1. Блокада АТФ-чувствительных калиевых каналов в течение адаптации к коротким стрессорным воздействиям, приводит к нарушению формирования ее защитного эффекта.
2. Активаторы K_{ATP} -каналов обладают защитным эффектом и могут быть использованы для предупреждения постстрессорных нарушений сократительной функции гладкомышечных клеток коронарных сосудов и кардиомиоцитов.

Литература:

1. Лазуко С.С. Адаптация к коротким стрессорным воздействиям увеличивает функциональную активность АТФ-чувствительных калиевых каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов / С.С. Лазуко, А.П. Солодков // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2006– Т. 92, №12. – С.1444-1462.
2. Солодков А.П. Участие АТФ-чувствительных калиевых каналов в ауторегуляции коронарного кровотока при ограничении двигательной активности крыс. / А.П. Солодков, С.С. Лазуко // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2005– Т. 91, №10. – С.1149-1161.
3. ATP-Sensitive K- Channel knockout compromises the metabolic benefit of exercise training, resulting in cardiac deficits / G. C. Kane [et al.] // Diabetes. – 2004. – Vol. 53. – Suppl. 3. – S169–S175.

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ АКВАПОРИНОВ ЭНДОТЕЛИЯ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ В ГИСТОГЕМАТИЧЕСКОМ ОБМЕНЕ ВОДЫ

Титовец Э.П. , Степанова Т.С.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии
и нейрохирургии», Беларусь*

*УО «Белорусский государственный университет информатики
и радиоэлектроники», Беларусь*

Появление нового знания о роли аквапоринов эндотелия кровеносных сосудов в массопереносе воды принципиально изменяет представления о водном метаболизме тканей и протекании сопряженных жизненно важных процессов [1-3,6].

В эндотелии кровеносных сосудов функцию транспорта воды через гистогематический барьер выполняют водные каналы AQP1, AQP4 и AQP9 [1]. Они обеспечивают быстрый векторный перенос воды, распространяющийся и на интерстициальное пространство. Векторные потоки воды способствуют межклеточной коммуникации, транспорту низкомолекулярных биорегуляторов, субстратов и газов, поддержанию водного гомеостаза тканей, термогуляции, реализации других метаболических процессов и динамических функций клетки.

Следует отметить, что ранее большинство этих процессов рассматривались с позиций диффузионного механизма массопереноса, который не способен объяснить целый ряд феноменологических наблюдений.

Механизмы массопереноса с участием аквапоринов все более привлекают внимание исследователей. Для этих механизмов характерны вы-